

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 33 10 263 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 33 10 263.5  
㉔ Anmeldetag: 22. 3. 83  
㉕ Offenlegungstag: 27. 9. 84

㉙ Int. Cl. 3:  
**B01D 13/00**  
C 02 F 1/44  
A 61 M 1/03

DE 3310263 A 1

㉚ Anmelder:  
Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

㉚ Erfinder:  
Brunner, Gorig, Prof. Dr.med., 3000 Hannover, DE;  
Krick, Gerd, Dr.-Ing., 6380 Bad Homburg, DE;  
Mathieu, Bernd, Dr., 6683 Spiesen, DE

㉙ **Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens**

Verfahren zum Entfernen von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Flüssigkeit durch eine polymere Membran von der Reinigungsflüssigkeit getrennt ist und als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel eingesetzt wird. Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Abtrennung von lipophilen Schadstoffen aus dem Blut, die schwere komatöse Zustände verursachen.

KUHNEN & WACKER

3310263

PATENTANWALTSBÜRO

REGISTERED REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

FRESENIUS AG

6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE

R.-A. KUHNEN\*, DIPL.-ING.

W. LUDERSCHMIDT\*\*, DR., DIPL.-CHEM.

P.-A. WACKER\*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.

11 FR 0456 4/kub

Patentansprüche

1. Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden, d a -  
5 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit eine Flüssigkeit einsetzt, die die abzutrennenden Stoffe besser löst als die wässrige Lösung.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine pharmakologisch unbedenkliche Reinigungsflüssigkeit einsetzt.
- 20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3, d a - d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit eine in Wasser im wesentlichen

BÜRO 6370 OBERURSEL\*\*  
LINDENSTRASSE 10  
TEL. 06171/56849  
TELEX 4186343 real d

BÜRO 8250 FREISING\*  
SCHNEEGSTRASSE 3-5  
TEL. 08161/62091  
TELEX 526547 paw d

ZWEIGBÜRO 8390 PASSAU  
LUDWIGSTRASSE 2  
TEL. 0851/36616

TELEGRAMMADRESSE PAWAMU - POSTSCHECK MÜNCHEN 1360 52-002

- 1 nicht lösliche Flüssigkeit einsetzt.
- 5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, da -  
durch gekennzeichnet, daß man als  
Reinigungsflüssigkeit hydrophobe organische Stoffe,  
höherkettige Kohlenwasserstoffe, Paraffine, Isoparaffine,  
halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, höher  
oxigenierte Kohlenwasserstoffe, Siliconöle, Öle tierischen  
und pflanzlichen Ursprungs, Naphtene und/oder  
10 Aromaten mit einem Molekulargewicht bis 1000 einsetzt.
- 15 6. Verfahren nach Anspruch 5, da durch gekennzeichnet,  
daß man stark raffinierte Mineralöle, Öle pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs,  
die stark hydriert sind, dimethylierte Silicone und/oder  
perhalogenierte Kohlenwasserstoffe einsetzt.
- 20 7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, da durch gekennzeichnet,  
daß man als Reinigungsflüssigkeit Baumwollsaatöl, Leinöl,  
Olivenöl, Rübol, Sojabohnenöl, Spermoil und/oder Paraffinöl einsetzt.
- 25 8. Verfahren nach Anspruch 7, da durch gekennzeichnet,  
daß die Reinigungsflüssigkeit in gesättigter Form vorliegt.
- 30 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8, da durch gekennzeichnet,  
daß die Reinigungsflüssigkeiten eine Viskosität von 0,1 - 150,  
insbesondere 10 - 80 cSt aufweisen.
- 35 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 9, da durch gekennzeichnet,  
daß man der Reinigungsflüssigkeit die Verunreinigungen abfangende  
Mittel zusetzt.

- 1 11. Verfahren nach Anspruch 10, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak abfan-  
g e n d e M i t t e l V e r b i n d u n g e n m i t e i n e r o d e r m e h r e r e n C a r -  
b o x y l g r u p p e n e i n s e t z t .
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak  
a b f a n g e n d e M i t t e l h ö h e r e F e t t s ä u r e n o d e r D i c a r b o n s ä u -  
r e n e i n s e t z t , d i e g g f . m i t e i n e r C a r b o x y l g r u p p e m i t  
10 G l y c e r i n v e r e s t e r t s i n d .
13. Verfahren nach Anspruch 12, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak ab-  
f a n g e n d e M i t t e l G l y c e r i n b e r n s t e i n s ä u r e e s t e r , O x a l -  
e s s i g s ä u r e u n d / o d e r Z i t r o n e n s ä u r e e i n s e t z t .
- 15 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 13, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die  
p o l y m e r e M e m b r a n v o n d e r z u r e i n i g e n d e n w ä s s r i g e n  
20 L ö s u n g o d e r d e r R e i n i g u n g s f l ü s s i g k e i t b e n e t z t w i r d ,  
w o b e i d i e P o r e n d e r M e m b r a n u n d g g f . d i e d e r a n d e r e n  
F l ü s s i g k e i t z u g e w a n d t e F l ä c h e d e r M e m b r a n v o n d e r b e -  
n e t z e n d e n F l ü s s i g k e i t b e n e t z t w e r d e n .
- 25 15. Verfahren nach Anspruch 1 oder 14, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Polymeri-  
s a t e f ü r d i e M e m b r a n r e g e n e r i e r t e C e l l u l o s e , C e l l u -  
l o s e a c e t a t , P o l y v i n y l a l k o h o l , P o l y a c r y l s ä u r e s o w i e  
d e r e n E s t e r , P o l y a c r y l s ä u r e n i t r i l , P o l y ( a r o m a t i s c h e ) -  
30 a m i d e , P o l y c a r b o n a t , P o l y s u l f o n e , P o l y e t h e r , P o l y -  
e t h y l e n , P o l y p r o p y l e n , P o l y b u t e n e , P o l y u r e t h a n , P o l y -  
i s o b u t y l e n , P o l y s t y r o l , P o l y v i n y l e t h e r , P o l y v i n y l -  
e s t e r o d e r P T F E e i n s e t z t .
- 35 16. Verfahren nach Anspruch 1, 14 oder 15, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß die polymere Mem-  
b r a n e i n e D i c k e v o n 1 - 5 0 0 , v o r z u g s w e i s e 5 - 3 0 0 ,  
i n s b e s o n d e r e 1 0 - 1 0 0  $\mu$ m a u f w e i s t .

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der  
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -  
10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -  
5 0,5 µm beträgt.
18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-  
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h  
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine  
10 polymere Membran (18, 48) in einer erste Behälterhälft-  
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)  
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,  
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine  
Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste  
15 Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige  
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte  
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-  
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-  
stellt.
- 20 19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhälft-  
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen  
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 25 20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-  
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der  
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 30 21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der  
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines  
Druckgefälles angeordnet ist.
- 35 22. Vorrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der  
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran 50 Å -  
10 µm, vorzugsweise 0,01 - 1 µm, insbesondere 0,05 -  
5 0,5 µm beträgt.
18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-  
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h  
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine  
10 polymere Membran (18, 48) in einer erste Behälterhäf-  
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)  
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,  
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine  
Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste  
15 Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige  
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte  
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-  
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-  
stellt.  
20
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhäf-  
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen  
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.  
25
20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-  
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der  
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.  
30
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der  
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines  
Druckgefälles angeordnet ist.  
35
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

22.10.66

3310263

-5-

1 über eine Leitung (76) mit einem Drucksensor (74)  
verbunden und hierdurch steuerbar ist.

5

10

15

20

25

30

35

FRESENIUS AG  
6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE  
R.-A. KUHNEN\*, DIPL.-ING.  
W. LUDERSCHMIDT\*\*, DR., DIPL.-CHEM.  
P.-A. WACKER\*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.  
11 FR 0456 4/kub

### Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden, und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens. Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen, in Körperflüssigkeiten gelösten Schadstoffen, das extrakorporal durchgeführt werden kann.
- 10
- 15 Zahlreiche, für den menschlichen Organismus toxische Stoffe sind lipophiler Natur und können daher im wesentlichen nicht über die Niere ausgeschieden werden, sondern müssen in der Leber metabolisiert werden. Dabei werden sie häufig in ein wasserlösliches Produkt umgewandelt, das anschließend über die Niere ausgeschieden werden kann.
- 20

Dieser Metabolismus fällt jedoch aus, wenn es zu einem akuten Leberversagen kommt, beispielsweise durch eine



1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.  
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener  
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,  
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-  
5 funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich  
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich  
zum Tod des Patienten.

10 In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise  
Phenole, Mercaptane und Fettsäuren, durch chemische Um-  
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch  
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im Überwiegen-  
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-  
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in  
15 Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind  
und über die Niere ausgeschieden werden können.

20 Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzyma-  
tische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu  
machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben  
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-  
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-  
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr  
verzögert zuließen.

25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-  
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der  
Hämo-perfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver  
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei  
30 diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-  
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich  
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut  
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im  
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die  
35 Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr  
Nutzen.

- 1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.  
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener  
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,  
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-  
5 funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich  
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich  
zum Tod des Patienten.

- 10 In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise  
Phenole, Merkaptane und Fettsäuren, durch chemische Um-  
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch  
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im überwiegen-  
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-  
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in  
15 Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind  
und über die Niere ausgeschieden werden können.

- 20 Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzyma-  
tische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu  
machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben  
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-  
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-  
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr  
verzögert zuließen.

- 25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-  
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der  
Hämo-perfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver  
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei  
30 diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-  
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich  
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut  
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im  
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die  
35 Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr  
Nutzen.

8  
3

1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hämodyalyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der  
einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere  
Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.  
5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen  
beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten  
diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen  
Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl.  
durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung  
10 abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige  
Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierete,  
lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran  
in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen  
nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden  
15 Eigenschaften besitzt.

Auch mit der Hämofiltration kann dieses Problem nicht gelöst  
werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird,  
die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.  
20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück,  
so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor  
(vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen, um mit der  
Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen, beispielsweise  
Lebertoxine, zu entfernen. Dabei wird durch spezielle  
Verfahrensweisen eine Flüssigmembran zwischen der zu  
reinigenden Lösung und der Reinigungslösung angeordnet,  
üblicherweise in Form einer Emulsion, deren Tröpfchen die  
Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen enthält, wobei die  
Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran gebildet wird.  
Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise aus einem nicht  
in Wasser löslichen, die lipophilen Stoffe jedoch gut  
lösenden Lösungsmittel, beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten,  
wie Paraffin u. dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren  
zu ihrer



CULLENS & CO.

— Patent & Trade Mark Attorneys —

3310263

- 1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hamodialyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.
- 5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl. durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige
- 10 Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierte, lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden Eigenschaften besitzt.
- 15

- Auch mit der Hamofiltration kann dieses Problem nicht gelöst werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird, die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.
- 20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück, so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

- Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor (vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen, um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen, beispielsweise Lebertoxine, zu entfernen. Dabei wird durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungs-
- 25
- 30
- 35
- lösung angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion, deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen enthält, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise aus einem nicht in Wasser löslichen, die lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel, beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u. dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihrer

Correspondence

GPO Box 1074  
Brisbane QLD 4001  
Australia

Offices

Brisbane  
Gold Coast

ABN 16 251 059 175

Brisbane Office

Level 26, MLC Building  
239 George Street, Brisbane  
QLD 4000 Australia

Telephone +61 7 3011 5555

+61 7 3221 8761

Facsimile +61 7 3229 3384

+61 7 3229 6598

Email mail@cullens.com.au

Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. EICHBERGER \*  
BSc Elec GradDip Aust FIPTA

CLAUDE ANESE \*\*  
BSc Honc MSc DipLaw FIPTA

RONALD A. HALDRAY \*\*  
MSc Honc DipLec MRACI IP FIPTA

IAN de JONGE \*\*

BSc Honc PhD DipLec MRACI FIPTA

KENNETH G. FINNEY \*\*

BSc Honc PhD GradDip IP FIPTA

ALISON M. McMILLAN \*\*  
BSc Honc MSc PhD GradDip IP  
MRACI FIPTA

ELISA McCUTCHEON \*\*  
LJL BSc FIPTA

BARRY JAMES  
Assoc NZIMechl ENZIPA

WENDY DEAR \*

MILITR Honc FIPTA

GINT SHINS

BSc Honc PhD

DAVID MORGAN

BSc Elec Honc

IRENE ELLUL

BIL Practice Manager



3310263

CULLEN &amp; CO.

— Patent &amp; Trade Mark Attorneys —

1 Herstellung sind beispielsweise in den deutschen Patentschriften 16 19 867, 22 22 067, 25 18 742, 21 48 098, 24 34 550 sowie den US-PSen 34 10 794, 37 79 907 u.dgl. beschrieben.

5

Im vorstehenden Enzymreaktor wird eine wässrige Lösung, die die abzutrennende lipophile Substanz enthält, mit einer Emulsion vermischt, die, wie vorstehend erläutert, aus einer Vielzahl von Tröpfchen besteht, deren Oberfläche die Flüssigmembran aufweist. Als Reinigungslösung enthalten diese Tröpfchen beispielsweise eine Enzymlösung, die die lipophilen Substanzen in eine wasserlösliche Form überführen kann. Legt man beispielsweise Phenol oder Naphtol in flüssiger Lösung vor und vermischt diese Lösung mit dieser Emulsion, so stellt man fest, daß das lipophile Phenol die lipophile Flüssigmembranschicht durchdringt, von der Enzymphase aufgenommen und in dieser durch entsprechende enzymatische Umwandlung in ein hydrophiles Reaktionsprodukt umgewandelt wird, das nicht mehr durch die hydrophobe Membran rückdiffundieren kann. Somit kann eines der schädlichsten Toxine aus dem System durch Extraktion mit Hilfe einer Flüssigmembran entfernt werden.

20

25 Obwohl die Extraktion mit der Flüssigmembrantechnik zunächst als besonders vorteilhaft erscheint, weist sie den Nachteil auf, daß die eingesetzten Emulsionen natürlich von dem zu reinigenden System abgetrennt werden müssen, was zunächst einen zusätzlichen Arbeitsschritt darstellt.

30

Die Abtrennung der Emulsion erfolgt entweder durch die natürliche Trennung zweier Phasen, durch Zentrifugieren oder durch Zusatz eines emulsionsbrechenden Mittels. Während im ersten Fall nicht sichergestellt ist, daß Restbestände der Emulsion in dem zu reinigenden System zurückbleiben, wird im zweiten Fall das gesamte System hohen Zentrifugalkräften unterzogen, die insbesondere

35

## Correspondence

GPO Box 1074  
Brisbane QLD 4001  
Australia

## Offices

Brisbane  
Gold Coast

Level 26, MLC Building  
239 George Street, Brisbane  
QLD 4000 Australia

Telephone +61 7 3011 5555

+61 7 3221 8761

Facsimile +61 7 3229 3384

+61 7 3229 6598

Email mail@cullens.com.au

Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. ECHBERGER  
B.Ec. GradDipL DipLA

CLAUDE ANESE \*\*

B.Ec. Hon. Adv. DipLaw DipLA

RONALD A. HALIDAY \*\*

MSc. Hon. DipLec MIRACULIP DipLA

IAN de JONGE \*

BSc. Hon. PhD DipLec MIRACULIP DipLA

KENNETH G. FINNEY \*\*

BSc. Hon. PhD GradDipL DipLA

ALISON M. McHILLAN \*  
BSc. Hon. MSc. PhD GradDipL  
MIRACULIPELISA McCUTCHEON \*  
LUR BSc. DipLABARRY JAMES  
Assoc. NZInkobi. INZIPAWENDY DEAR  
MR LUR Hon. BCLLGINT SILINS  
BSc. Hon. PhD

DAVID MORGAN

B.Ec. Hon.

IRENE ELIUL

BLL Practice Manager



CULLEN & CO.

— Patent & Trade Mark Attorneys —

3310263

- 1 bei biologischen Flüssigkeiten, wie Blut, zur Zerstörung  
der Blutkörperchen führen. Auch der Einsatz von emul-  
sionsbrechenden Mitteln ist bei biologischen Flüssigkei-  
ten nicht angebracht, da diese selbst im wesentlichen  
5 toxisch sind und somit für diese Zwecke nicht eingesetzt  
werden können.

- Auch die natürliche Trennung der Emulsion von einem wäss-  
rigen System hat sich gerade bei biologischen Flüssigkei-  
10 ten als nicht durchführbar erwiesen, da die Folgeerschei-  
nungen nicht zu übersehen sind, wenn derartige Flüssig-  
keitsmembran-Emulsionen direkt mit Blut in Berührung ge-  
bracht werden und evtl. Restbestände der die Flüssigmem-  
bran bildenden Flüssigkeit im Blut zurückbleiben.

- 15 Demzufolge liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein  
Verfahren der eingangs erwähnten Art zu schaffen, mit  
dem kontinuierlich lipophile Stoffe aus einem wässrigen  
System entfernt werden können, ohne daß eine Vermischung  
20 des wässrigen Systems mit der zu extrahierenden Flüssig-  
keit stattfindet.

- Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine  
Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, mit der das vor-  
25 stehende Verfahren durchführbar ist.

Diese Aufgaben werden durch die Erfindung gelöst.

- 30 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Entfernung  
von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbeson-  
dere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu rei-  
nigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine  
Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden  
und die dadurch gekennzeichnet ist, daß man als Reini-  
35 gungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist zunächst im wesent-  
lichen das gleiche Trennverhalten wie die bekannte

Correspondence  
GPO Box 1074  
Brisbane QLD 4001  
Australia  
Offices  
Brisbane  
Gold Coast  
ABN 16 251 059 175

Brisbane Office  
Level 24 N.L.C. Building  
239 George Street, Brisbane  
QLD 4000 Australia  
Telephone +61 7 3011 5555  
+61 7 3221 8761  
Facsimile +61 7 3229 3384  
+61 7 3229 6598  
Email mail@cullens.com.au  
Web Site www.cullens.com.au

HELMUT A. EICHERGER  
ALAN A. J. M. HILLAN  
CLAUDE ANESE  
RE. Hon. M.B. Dip. Law. F.I.P.A.  
RONALD A. HALIDAY  
MS. Hon. Dip. Lect. M.B. Dip. IP. F.I.P.A.  
IAN de JONGE  
BS. Hon. PhD. Dip. Lect. M.B. Dip. F.I.P.A.  
KENNETH G. FINNEY  
BS. Hon. PhD. Grad. Dip. F.I.P.A.

ALISON M. M. HILLAN  
M.B. Dip. F.I.P.A.  
ELISA MCUTCHEON  
LL.B. BS. F.I.P.A.  
BARRY JAMES  
Assoc. NZ. Med. F.I.P.A.  
WENDY DEAR  
M.B. LL.B. Hon. B.U.L.I.

GINT SILINS  
BS. Hon. PhD.  
DAVID MORGAN  
RE. Hon. Hon.  
IRENE ELLUL  
B.L. Practice Manager

11  
6

1 Flüssigmembrantechnik auf, ohne jedoch dessen Nachteile zu besitzen. Es werden also hochselektiv lipophile Stoffe aus wässrigen Lösungen abgetrennt und aus dem gesamten System entfernt.

5

Es weist gegenüber der Flüssigmembrantechnik den Vorteil auf, daß keine Emulsionen hergestellt werden müssen, daß also die Einverleibung der Reinigungsflüssigkeit in eine Flüssigmembranphase entfällt und auch keine Emulsionen mit der zu reinigenden Lösung vermischt werden müssen. Damit entfällt auch eine Abtrennung der Emulsion von dem zu reinigenden System, so daß keine schädlichen Wirkungen auftreten können.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren wird folgendermaßen durchgeführt:

20

Die zu reinigende wässrige Lösung, beispielsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, wird an einer polymeren Membran entlanggeführt, wobei es möglich ist, eine Membran mit polaren oder unpolaren Eigenschaften einzusetzen. Dieser Verfahrensschritt unterscheidet sich im wesentlichen nicht von der Flüssigkeitsführung auf der Blutseite bei der Hämodialyse oder Hämofiltration.

25

Auf der anderen Seite der Membran wird jedoch im Gegensatz zur Hämodialyse, bei der ein wässriges System eingesetzt wird, als Reinigungsflüssigkeit ein im wesentlichen lipophiles Lösungsmittel eingesetzt, dessen Lösungsvermögen für lipophile Stoffe erheblich über dem von Wasser liegt.

30

An der hydrophoben Membran entsteht durch das Vorbeileiten unterschiedlicher Flüssigkeiten eine Phasengrenzschicht, da die Membran eine Barriere darstellt und in einer bevorzugten Ausführungsform die beiderseitig vorliegenden Flüssigkeiten ineinander im wesentlichen nicht lösbar sind. Aufgrund des vorliegenden Konzentrations-

35

1 gefälles permeieren die im wässrigen System, beispiels-  
weise Blut, vorliegenden lipophilen Substanzen, beispiels-  
weise die vorstehend genannten Lebertoxine, durch die  
hydrophobe Membran und durch die Phasengrenzschicht und  
5 werden von der Reinigungsflüssigkeit aufgenommen, die die-  
se Stoffe erheblich besser solvatisiert als die wässrige  
Lösung.

10 Anschließend wird die Reinigungsflüssigkeit entweder so-  
lange im Kreis geführt, bis ihre Aufnahmefähigkeit für  
die lipophilen Substanzen erschöpft ist, also das Konzen-  
trationsgefälle zwischen den beiden Flüssigkeiten ausge-  
glichen ist, und anschließend ausgetauscht oder aber wäh-  
rend der Extraktion der lipophilen Substanzen stetig von  
15 diesen befreit, beispielsweise durch Adsorption dieser  
Substanzen an entsprechenden Adsorbenzien, elektrochemi-  
sche Abtrennung, chemische Umsetzung oder Ausfällung die-  
ser Substanzen u.dgl.

20 Nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren  
ist die zu reinigende Flüssigkeit im wesentlichen von den  
abzutrennenden lipophilen Stoffen befreit und kann  
wunschgemäß wieder eingesetzt werden.

25 Es spielt dabei, wie vorstehend erläutert, keine nennens-  
werte Rolle, welche Polaritätseigenschaften eine Membran  
besitzt, sofern sichergestellt ist, daß wenigstens eine  
der beiden Flüssigkeiten die Membran benetzt. Da im Re-  
gelfall Wasser als polares Lösungsmittel auf der Seite  
30 der zu reinigenden Lösung und ein unpolares Lösungsmit-  
tel, das in Wasser im wesentlichen nicht lösbar ist, vor-  
liegen, wird eine dieser Flüssigkeiten die Membran be-  
netzen, so daß die Membranöffnungen durch eines der bei-  
den Lösungsmittel gefüllt ist. Da die benetzende Flüssig-  
35 keit zugleich in aller Regel in einem dünnen Film auf  
die unmittelbar der anderen Flüssigkeit zugewandten Ober-  
fläche der polymeren Membran aufziehen wird, stehen die  
beiden Flüssigkeiten in Form einer im wesentlichen zwei-



1 dimensionalen Grenzschicht unmittelbar in Berührung, so  
daß die zu extrahierenden lipophilen Stoffe aus der wäss-  
rigen Lösung in die Reinigungsflüssigkeit diffundieren  
und somit entfernt werden können.

5

Nach der Reinigung kann die Membran bzw. ein aus einer  
Vielzahl von Membranen hergestelltes Filter wie die Rei-  
nigungsflüssigkeit weggeworfen werden, ohne daß es einer  
speziellen Aufbereitung bedürfte.

10

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Ausführungsformen sind  
in der Zeichnung unter Bezugnahme auf die Beschreibung  
erläutert.

15

Es zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Reinigungseinheit  
der Erfindung

20

Fig. 2 einen vergrößerten Ausschnitt aus der Reinigungs-  
einheit unter Darstellung der benetzten Membran

Fig. 3 einen weiteren vergrößerten Ausschnitt aus der  
Reinigungseinheit gemäß der Erfindung unter  
Herausstellung der benetzten Membran  
und

25

Fig. 4 eine schematische Ansicht der erfindungsgemäßen  
Vorrichtung zur Reinigung von wässrigen Lösungen.

30

Zu den in wässrigen Lösungen gelösten Stoffen, die nach  
dem Verfahren der Erfindung abgetrennt werden können,  
gehören im wesentlichen lipophile Stoffe, die anorgani-  
scher oder organischer Art sein können. Unter lipophilen  
Stoffen werden auch solche Stoffe verstanden, die glei-  
chermaßen in polaren und unpolaren Flüssigkeiten löslich  
sind. Es sind sogar solche Stoffe darunter zu verstehen,  
die erheblich besser in Wasser löslich sind als in un-  
polaren Lösungsmitteln, jedoch noch in den letzteren  
eine begrenzte Löslichkeit besitzen. Die Grenze ist je-

35

1 doch dann erreicht, wenn bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens praktisch keine nennenswerte Extraktion der zu extrahierenden Stoffe mehr stattfindet. Dabei spielt es erfindungsgemäß keine wesentliche Rolle, 5 ob diese Stoffe neutral, sauer oder basisch sind, sofern sie in der Reinigungsflüssigkeit zumindest im geringen Umfang löslich sind.

Bei Verwendung von Blut als zu reinigender Phase, beispielsweise zur Abtrennung der beim Leberversagen auftretenden Toxine oder von dem Blut gelösten Arzneimitteln, wird man als Reinigungsflüssigkeit eine solche Flüssigkeit wählen, die einerseits die Toxine wenigstens etwas zu solvatisieren vermag, andererseits jedoch für den Patienten 15 unschädlich ist und das Blut nicht angreift. Insbesondere werden solche Flüssigkeiten eingesetzt, die ein erheblich besseres Lösungsvermögen gegenüber den zu extrahierenden Stoffen aufweisen als das Blut selbst und überdies aus pharmakologischen Gesichtspunkten unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind als Reinigungsmittel der eben erwähnten Art solche Lösungsmittel, die 20 in Wasser nicht löslich sind. Unter in Wasser nicht löslichen Lösungsmitteln werden solche Lösungsmittel verstanden, die in Wasser höchstens zu 1 - 2 Vol.-% löslich sind. Hierzu gehören höherkettige Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Paraffine oder Isoparaffine, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, höhere oxigenierte Verbindungen, wie Alkohole, Ketone, Säuren und Ester. Weiterhin können hierfür Siliconöle, Öle pflanzlichen und tierischen Ursprungs, Naphtene und Aromaten mit einem Molekulargewicht bis 1000 verwendet werden. 30

Bevorzugt sind für die Anwendung beim Menschen stark raffinierte Mineralöle, zu denen auch die Paraffinkohlenwasserstoffe gehören. Weiterhin können Öle pflanzlichen und tierischen Ursprungs, wie Sojabohnenöl, Baumwollsaatöl u.dgl. eingesetzt werden. Diese Öle können auch im stark hydrierten Zustand in vorteilhafter Weise 35